

51

Int. Cl. 2:

A 61 M 5/14

A 61 D 7/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

Bezeichnung

DT 25 52 446 A 1

11

Offenlegungsschrift 25 52 446

21

Aktenzeichen:

P 25 52 446.3-35

22

Anmeldetag:

22. 11. 75

43

Offenlegungstag:

26. 5. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Gerät für die Zuführung von Flüssigkeiten zum menschlichen oder tierischen Körper

61

Zusatz zu:

P 25 13 467.2

71

Anmelder:

Siemens AG, 1000 Berlin und 8000 München

72

Erfinder:

Haerten, Rainer, Dipl.-Phys. Dr., 8520 Erlangen; Seiffert, Albert, 8500 Nürnberg

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

BEST AVAILABLE COPY

ORIGINAL INSPECTED

5. 77 709 821/519

5/70

Patentansprüche

1. Gerät für die Zuführung von Flüssigkeiten, insbesondere Medikamenten, wie Insulin od.dgl., zur menschlichen oder tierischen Körper mit einem Vorratsbehälter für die Flüssigkeit sowie einer Fördereinrichtung, die zur Förderung der Flüssigkeit vom Vorratsbehälter zum Körper durch Druckausübung einen Druckerzeuger und zur Erzeugung erwünschter Infusionsraten eine steuer- oder regelbare Dosiereinrichtung umfaßt, wobei der Druckerzeuger ein Überdruckerzeuger ist, der die Flüssigkeit vom Vorratsbehälter gegenüber dem Druck an der Flüssigkeitsaustrittsstelle ständig auf Überdruck hält und wobei die Dosiereinrichtung ein an sich bekanntes steuerbares Schaltventil zur zeitweisen Freigabe von Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter zum Körper umfaßt, welches Schaltventil speziell zum Zwecke der Feindosierung auf die Abgabe fest vorwählbarer Flüssigkeitsvolumina in programmäßig vorgebbaren Zeitabständen schaltbar ist nach Hauptpatent ... (Patentanmeldung P 25 13 467.2-35), d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der Überdruckerzeuger (2) über ein hydraulisches Druckleitungssystem (30 bis 33) mit einem Druckübertragungsmedium, das eine gegenüber der Viskosität der Flüssigkeit im Vorratsbehälter (1) größere Viskosität aufweist, auf den Flüssigkeitsvorratsbehälter (1) im Sinne des Flüssigkeitsausstoßes einwirkt und im Druckleitungssystem (30 bis 33) zwischen Überdruckerzeuger (2) und Flüssigkeitsvorratsbehälter (1) zur Flußbegrenzung des Druckübertragungsmediums ein Strömungswiderstand (34) eingeschaltet ist.

2. Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Druckübertragungsmedium chemisch inerte und temperaturstabile Flüssigkeiten, z.B. Silikonöle, dienen.

3. Gerät nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Viskosität des Druckübertragungsmediums durch Mischung von Flüssigkeiten verschiedener Viskosität einstellbar ist.

4. Gerät nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungswiderstand eine Kapillare (34) mit einem Durchmesser $\geq 100 \mu\text{m}$ ist.

5. Gerät nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungswiderstand Mittel (42, 43) zum Einstellen unterschiedlicher Strömungsquerschnitte für das Druckübertragungsmedium umfaßt.

6. Gerät nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein im Strömungsquerschnitt steuer- oder regelbarer Strömungswiderstand (41) das Schaltventil zur Feindösierung des Flüssigkeitsausstoßes aus dem Vorratsbehälter (1) bildet.

7. Gerät nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungsquerschnitt des Strömungswiderstandes (41) durch ein Stellglied (42) über eine Steuervorrichtung (43) vorzugsweise nach Programm, z.B. im Sinne der Vorgabe konstanter oder zeitlich variierender Durchflußmengen des Druckübertragungsmediums, schaltbar ist.

8. Gerät nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Druckleitungssystem (30 bis 33) eine Rückleitung (33) mit einem Rückschlagventil (35) aufweist.

9. Gerät nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Druckleitungssystem (30 bis 33) Mittel (38, 39) zur Abtrennung des Überdruckerzeugers (2) vom Flüssigkeitsgeber zwecks Prüfung und Eichung umfaßt.

10. Gerät nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der Flüssigkeitsausstoßleitung (5) eine Kapillare (44) mit einem Durchmesser $> 100 \mu\text{m}$ zwecks Verhinderung der Diffusion der Medikamentenflüssigkeit vom Flüssigkeitsvorratsbehälter (1) in den Körper bzw. von Körpersubstanzen, z.B. Blut, vom Körper in den Flüssigkeitsvorratsbehälter (1) eingeschaltet ist.

SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT
Berlin und München

Unser Zeichen
VPA 75 P 5113 BRD

Gerät für die Zuführung von Flüssigkeiten
zum menschlichen oder tierischen Körper

Die Erfindung bezieht sich auf ein Gerät für die Zuführung von Flüssigkeiten, insbesondere Medikamenten, wie Insulin od.dgl., zum menschlichen oder tierischen Körper gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Ein derartiges Gerät ist Gegenstand des Hauptpatents ... (Patentanmeldung P 25 13 467.2-35). Gemäß Hauptpatent gestattet die Kombination eines Überdruckerzeugers mit einem Schaltventil feinste, vorprogrammierbare Dosierungen des Flüssigkeitsausstoßes bei geringstem Energieaufwand. Spitzenwerte der Dosierung lassen sich dabei insbesondere durch Schaltfrequenz und Dauer von Schaltimpulsen für das Schaltventil in Kombination mit einem geeigneten Flußbegrenzer am Flüssigkeitsausfluß vorwählen. Zur Vorgabe von Basalraten unabhängig vom Schaltventil dient hingegen ein als Kapillarrohr ausgebildeter Flußbegrenzer in der Zuführleitung der Flüssigkeit vom Vorratsbehälter zum Körper, dessen Kapillarfluß in bestimmten Grenzen durch Torsion des Rohres od.dgl. individuell einstellbar ist. Wegen der geringen Viskosität der allgemein zu verabreichenden Flüssigkeiten, insbesondere auch des Insulins, sind hier jedoch Kapillaren mit sehr kleinem, d.h. unterhalb $100\text{ }\mu\text{m}$ liegenden, Strömungsdurchmesser erforderlich.

Geht man beispielsweise im Falle des Insulins von einem Bedarf von 10 bis 100 IE Insulin pro Tag aus, so ergibt sich bei kontinuierlicher Insulingabe und einer Insulinkonzentration von 500 IE pro Milliliter eine Flußrate zwischen ca $2 \cdot 10^{-10}$

VPA 75 E 5053

709821/0519

Wht 28 Kli / 6.11.1975

und ca. $2 \cdot 10^{-9}$ Liter pro Sekunde. Berücksichtigt man nur, daß die Insulinabgabe bei dem Gerät nach obiger Hauptanmeldung in Form einer konstanten Basalrate mit zu verändernder Spitzenrate erfolgt, wobei ein Flußimpuls eine Länge von einer Sekunde haben und der Impulsabstand zwischen 10 und 250 Sekunden liegen soll, so ergibt sich unter Berücksichtigung der dynamischen Viskosität des Insulins bei ca. 37°C (ca. 0,78 cP) bei einem Förderdruck von ca. 1 bar und einer Kapillarenlänge von ca. 1 cm ein mittlerer Kapillardurchmesser von ca. $20\text{ }\mu\text{m}$. Kapillaren mit solch kleinen Durchmessern (d.h. unter $100\text{ }\mu\text{m}$) sind schwierig herzustellen und dadurch entsprechend teuer. Weiterhin sind sie schwer zu reinigen und bergen die Gefahr einer Verstopfung durch Verunreinigungen und/oder durch Auskristallisieren des flüssigen Medikamentes.

Die Erfindung stellt sich die Aufgabe, die genannten Nachteile zu beseitigen, d.h. ein Gerät der eingangs genannten Art aufzubauen, bei dem Flußraten der angegebenen Größenordnung unter Verwendung von großlumigen Kapillaren, insbesondere mit einem Durchmesser von über $100\text{ }\mu\text{m}$, erreicht werden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die im Kennzeichen des Anspruchs 1 angegebenen Merkmale gelöst. Durch Einschaltung eines hydraulischen Druckleitungssystems zwischen Überdruckerzeuger und Flüssigkeitsvorratsbehälter wird die Medikamentenflußrate durch die Flußrate des Druckübertragungsmediums bestimmt. Letztere läßt sich bei vorgegebener Viskosität des Druckübertragungsmediums wiederum durch geeignete Wahl des Querschnittes des Strömungswiderstandes (Flußbegrenzers) variieren. Unter Voraussetzung der Randbedingungen obiger Überschlagsrechnung ergibt sich dann z.B. für eine Flüssigkeit mit einer Zähigkeit von ca. 10^3 cP als Druckübertragungsmedium ein Kapillarendurchmesser von über $100\text{ }\mu\text{m}$. Kapillaren mit einem solchen Durchmesser sind jedoch problemlos in der Herstellung und deshalb auch billig. Darüber hinaus sind sie auch leichter zu reinigen, wobei die Gefahr einer Verunreinigung aufgrund Auskristallisieren, z.B. eines Medikamentes, von vornherein aus-

geschlossen ist. Als Druckübertragungsmedien empfehlen sich vorzugsweise Silikonöle, die chemisch inert sind und in dem in Frage kommenden Temperaturbereich eine hohe Stabilität haben. Silikonöle sind über einen Viskositätsbereich von mehreren Zehnerpotenzen bekannt. Hierbei lassen sich auch Silikonöle verschiedener Viskositäten miteinander vermischen, so daß bei vorgegebenem Strömungswiderstand die Viskosität des Mischproduktes die Flußrate des Druckübertragungsmediums und damit auch der Medikamentenflüssigkeit patientenindividuell einstellbar gestaltet.

Weitere Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung zweier in den Figuren dargestellter Ausführungsbeispiele. Es zeigen:

Fig. 1 ein erstes Ausführungsbeispiel im Prinzipschaubild, bei dem die Flußsteuerung im Druckleitungssystem durch eine Kapillare konstanten Querschnitts als Strömungswiderstand bewirkt wird und

Fig. 2 eine Modifikation des Ausführungsbeispieles nach Fig. 1, bei dem als Strömungswiderstand eine steuer- und regelbare Drossel, d.h. eine Kapillare mit veränderbarem Querschnitt, verwendet wird.

Die im Hauptpatent bereits beschriebenen Mittel zur Überdruck-erzeugung, der Applikationsteil, die elektrische Steuervorrichtung, Nachfüllvorrichtung und die Energieversorgung werden hier nicht mehr im einzelnen beschrieben. Für gleiche Teile werden die dort bereits eingeführten Bezugszeichen verwendet.

In der Fig. 1 sind mit 30 und 31 zwei Behälter für das Druckübertragungsmedium bezeichnet, die miteinander durch die Leitung 32 mit der Kapillare 34 als Strömungswiderstand und durch die Leitung 33 mit dem Rückschlagventil 35 verbunden sind. In dem Behälter 30 befindet sich der Flüssigkeitsvorratsbehälter 1 mit einer elastischen, medikamentenverträglichen Wand 36. Der

Flüssigkeitsvorratsbehälter 1 weist in praktischer Ausführung beispielsweise ein Volumen von ca. 10 cm^3 auf. Das flüssige Medikament hat eine solche Konzentration (z.B. 500 IE/ml bei Insulin), daß der Vorrat wahlweise für 100 Tage bis 1 Jahr reicht. In dem Behälter 31 befindet sich der Behälter 2 mit einer elastischen Wand 37 zur Überdruckerzeugung, der im vorliegenden Ausführungsbeispiel als Membranbalg ausgeführt ist. Der Behälter 2 ist mit einer Substanz gefüllt, die bei Raumtemperatur flüssig ist und im Bereich der Körpertemperatur einen Dampfdruck bis ca. 3 bar hat, z.B. Chloräthan. Durch den Überdruck im Membranbalg 2 wird auf das im Behälter 31 befindliche Druckübertragungsmedium ein Förderdruck ausgeübt, der über die Druckleitung 32 auf das im Behälter 30 befindliche Druckübertragungsmedium und damit auf den elastischen Flüssigkeitsvorratsbehälter 1 einwirkt. Durch die Kapillare 34 wird eine Flußbegrenzung des Druckübertragungsmediums und dadurch - bei geöffnetem Ventil 8 - eine vorgebbare Flußrate des Flüssigkeitsausstoßes aus dem Vorratsbehälter erreicht, dessen Wert bei vorgegebener Viskosität des Druckübertragungsmediums durch Wahl geeigneter Kapillarendurchmesser oder bei fest vorgegebenem Kapillardurchmesser durch Wahl einer geeigneten Viskosität des Druckübertragungsmediums eingestellt werden kann. Dafür haben sich z.B. Mischungen von Silikonölen als geeignet erwiesen. Der Flüssigkeitsvorratsbehälter 1 hat eine Nachfülleitung 3 mit einem Rückschlagventil 4 und ist mit einer Injektionsspritze nachfüllbar. Ist dabei der Fülldruck größer als der Dampfdruck im Druckbehälter 2, d.h. größer als der auf das Druckübertragungsmedium wirkende Druck, öffnet sich das Rückschlagventil 35 und das Druckübertragungsmedium strömt in den Behälter 31 zurück. Weiterhin hat der Vorratsbehälter 1 eine Ausstoßleitung 6 zum Ausstoßen der Medikamentenflüssigkeit über einen dünnen Katheter 7 in den Körper, z.B. in die Blutbahn des Patienten.

Zur Steuerung der Medikamentenflußrate dient in diesem Ausführungsbeispiel ein elektromechanisches 2/2-Wegeventil 8 mit Sperr-Nullstellung und elektromagnetischer Betätigung 8a. Die

Schaltung des Ventils 8 auf Durchlaß geschieht in Abhängigkeit von Schaltimpulsen eines Schaltimpulsgebers 9. Die Folgefrequenz der Schaltimpulse bzw. deren Dauer ist wahlweise nach vorgebbarem Programm einstellbar. Beim Öffnen des Ventils 8 erfolgt durch den Abfall des Druckes vom Förderdruck auf den Druck am Ausgang des Katheters 7 eine Dekompression des Druckübertragungsmediums und der Medikamentenflüssigkeit. Die Dauer des Schaltimpulses wird deshalb sinnvollerweise so eingestellt, daß die integrale Flußrate groß gegenüber der durch die Dekompression bewirkten Volumenänderung ist. Eine andere Betriebsart, bei der die integrale Flußrate klein gegenüber der erwähnten Volumenänderung durch Dekompression ist, ist eine Modifizierung der Volumensteuerung gemäß den Ausführungsbeispielen 6 und 7 der Hauptanmeldung.

Bei dem in der Fig. 2 dargestellten modifizierten Ausführungsbeispiel nach Fig. 1 wird als Strömungswiderstand eine steuer- und regelbare Drossel 41 verwendet. In praktischer Ausführung ist dies ein einstellbares Nadelventil oder eine Reduziereinheit mit veränderbarem Strömungsquerschnitt. Der Strömungsquerschnitt ist mechanisch justierbar oder, wie im Ausführungsbeispiel dargestellt, elektrisch regelbar. Dabei erfolgt die Steuerung über ein Stellglied 42, das vorzugsweise als piezoelektrisches Stellglied ausgeführt ist, mit einer Steuervorrichtung 43. Durch eine derartige Regeleinrichtung wird das Schaltventil 8 mit der programmierbaren Steuervorrichtung 9 des Ausführungsbeispiels 1 ersetzt. Zur Vermeidung von Diffusionen der Medikamentenflüssigkeit bzw. Körpersubstanzen von bzw. in Richtung des Flüssigkeitsvorratsbehälters ist vor oder auch im Katheter 7 eine diffusionsbegrenzende Kapillare 44 mit einem Innendurchmesser von über 100 μm eingeschaltet.

Die Steuerung ist in diesem Ausführungsbeispiel gegenüber dem ersten vereinfacht. Die Drossel und das Stellglied können als Zweipunktregler (Ein/Aus-Schaltung) oder auch als kontinuierlich regelbarer Strömungswiderstand ausgeführt werden. Insbesondere im letzteren Fall bleibt der Vorteil der Feindosierung

mit konstanter Basalrate und zu verändernder Spitzenrate erhalten.

In den vorliegenden Ausführungsbeispielen ist der Medikamentengeber als Implantat ausgebildet. Zu diesem Zweck sind sämtliche Elemente des erfindungsgemäßen Gerätes in einem Gehäuse 22 aus gewebeverträglichem Material, z.B. Epoxydharz, eingebettet, das gegebenenfalls zur Ausschaltung von Störimpulsen mit einem zusätzlichen Metallschutz versehen ist. Dabei läßt sich der Überdruckerzeuger 2 mit dem Behälter 31, den Druckleitungen 32 und 33 mit dem Strömungswiderstand 34 und dem Rückschlagventil 35 längs der Linie 40 vom eigentlichen Medikamentenflüssigkeitsgeber abtrennen und vor der Implantation zur Prüfung und Eichung an eine entsprechende Meßvorrichtung anschließen. In praktischen Ausführungsbeispielen sind die Druckleitungen 32 und 33 daher mit den dichten Steckverbindungen 38 und das Gehäuse 22 mit den Verbindungen 39 versehen.

2552446

- 9 -

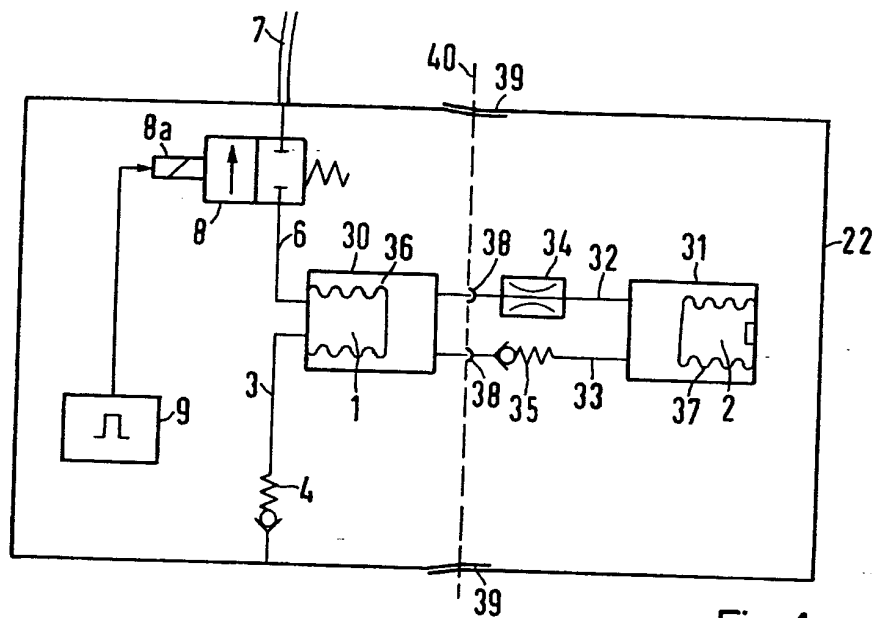


Fig. 1

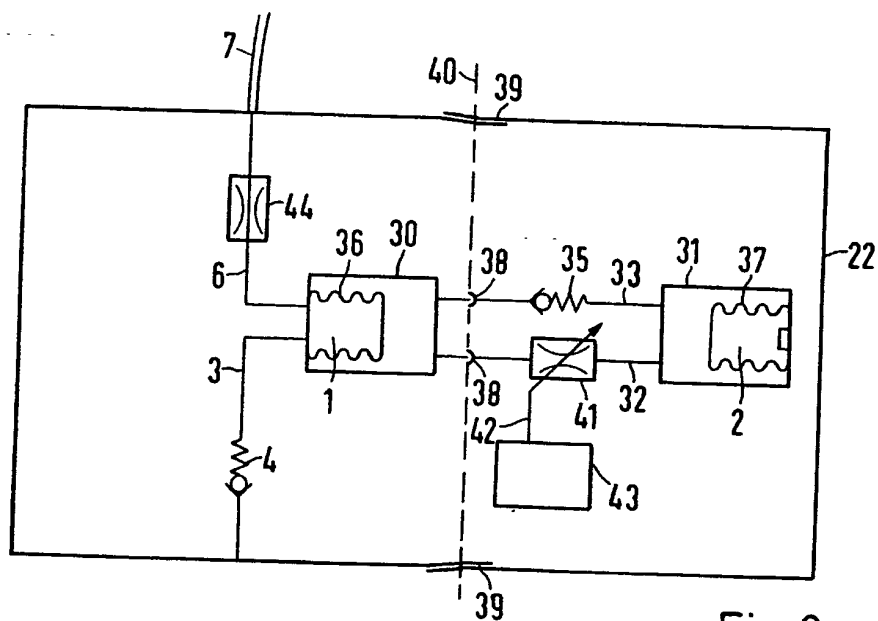


Fig. 2

A61M

5-14

AT:22.11.1975 OT:26.05.1977

709821/0519